FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1959 N° 460

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

KOENIG, CHRISTIAN, DANIEL

Né le 29 Fevrier 1932 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE HEMORRAGIPARE CONGENITALE

ETUDE DE QUATRE CAS

(Données nouvelles)

PRESIDENT : Monsieur le Professeur Jean BERNARD

R. VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1959 N°

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

KOENIG, CHRISTIAN, DANIEL

Né le 29 Fevrier 1932 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE HEMORRAGIPARE CONGENITALE

ETUDE DE QUATRE CAS

(Données nouvelles)

PRESIDENT : Monsieur le Professeur Jean BERNARD

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

R. VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548805_0012

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BROCQ (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.) CHABROL (E.), CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRE (R.), DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.), LEVY-SOLAL (E.), LHERMITTE (J.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MULON (P.), OLIVIER (E.), RICHET (C.), STROHL (A.), TANON (L.), VELTER (E.).

DOYEN — Léon BINET, Membre de l'Institut

ASSESSEUR — Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

Anatomie	MM. CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie Médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique Carcinologique (Inst. G.ROUSSY)	REDON (H.)
Clinique Cardiologique (BROUSSAIS)	MOUQUIN (M.)
Cliniques Chirurgicales, BEAUJON	SICARD (A.)
Cliniques Chirurgicales, COCHIN	QUENU (J.)
Cliniques Chirurgicales, Saint-ANTOINE	GOSSET (J.)
Cliniques Chirurgicales, Hôtel-Dieu	MENEGAUX (G.)
Cliniques Chirurgicales, SALPETRIERE	MOULONGUET (P.)
Clinique de Chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (COCHIN)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de Chirurgie cardio-vasculaire (BROUSSAIS)	GAUDART d'ALLAINES (F.de)
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire (LAENNEC)	MATHEY (J.)
Clinique Endocrinologique (PITIE)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants Malades)	LAMY (M.)

Clinique gynécologique (BROCA)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-LOUIS)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude BERNARD)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-ANNE)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (NECKER)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (BROUSSAIS)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (SALPETRIERE)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales BROUSSAIS	GENNES (L.de)
COCHIN	JUSTIN-BESANCON (L.)
HOTEL-DIEU	BARIETY (M.)
LARIBOISIERE	SOULIE (P.)
PITIE	DREYFUS (G.)
SAINT-ANTOINE	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologique (BICHAT)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (HOTEL DIEU)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (PITIE)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales BAUDELOCQUE	LACOMME (M.)
PORT ROYAL	N ...
TARNIER	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (HOTEL DIEU)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (LARIBOISIERE)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (LAENNEC)	BERNARD (E.)
Clinique de psychiatrie infantile (SALPETRIERE)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (St-VINCENT-de-PAUL)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (COCHIN)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (PITIE)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (VAUGIRARD)	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-ANTOINE)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (COCHIN)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (Chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	N ...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	DEPARIS (M.)

Hygiène et clinique de la première enfance (TROUSSEAU)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N. ...
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (chaire à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES et MAITRES de CONFERENCES - AGREGES

Anatomie	MM. CABROL (C.)
	COUINAUD (C.)
	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	Melle P. GAUTHIER-VILLARS (Pr.s.ch.)
	BUSSER (F.)
	GOUYGOU (Ch.)
	ORCEL (L.)
	PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H
Bactériologie	NEVOT (A.)
	pr. s. ch.
	BARBIER (P.)
	CHRISTOL (D.)
	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	Pr. s. ch.
	POLONOVSKI (J.)
	M. Conf.
	SCHAPIRA (G.)
	M. Conf.
Biologie médicale	BOURLIERE
	M. Conf.

Carcinologie	DENOIX (P.)
	MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS(H.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
	DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.)Pr.s.ch.
	MAROIS (M.)
	RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.)Pr.s.ch.
	CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)Pr.s.ch.
	HADENGUE (A.)
	FOURNIER (E.)
	GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY(C.)
Neuro-Chirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.)
	HERVET (E.)
	LE LORIER (G.)
	MORIN (P.)
	MUSSET (R.)
	ROBEY (M.)
	THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BREGEAT (P.)
	SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.)
	RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
	Pr. s. ch.
	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.)
	BINET (J.P.)
	CAUCHOIX (J.)
	CHATELIN (C.L.)
	DUBOST (Ch.)
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GERMAIN (A.)
	LAURENCE (G.)
	Agr. per.

Pathologie chirurgicale	LORTAT-JACOB
	LOYGUE
	MERCADIER
	PERROTIN
	ROBERT (H.)
	THOMERET
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.)
	HARTMANN (L.)
	LOEPER (J.)
	MAURICE (J.)
	PLAS (F.)
	RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.)
	BOUR (H.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRICAIRE (H.)
	BRISSAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
	CASTAIGNE (P.) M.conf.
	CATINAT (J.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	FREZAL (J.)
	HOUSSET (E.)
	LAROCHE (Cl.)
	MACREZ (C.)
	NICK (J.)
	PEQUIGNOT (H.)M.conf.
	ROYER (P.)
	WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.)
	MANDE (R.)
	MUZZICONACCI (P.)
	PLONOVSKI (C.)
	ROSSIER (A.)
Pharmacologie	LEVY (Melle J.)
	Pr. s. ch.
	BOISSIER (J.)
	LECHAT (P.)
Physiologie	PARROT (J.)
	Pr. s. ch.
	DEJOURS (P.)

Physique médicale	GOUGEROT (L.)
	M. Conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.)
	CHAPUT (Mme) m.c.agr.
	GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
	LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

Clinique Chirurgicale	ABOULKER (P.)	Clinique neuro-rhumatologique	SEZE (S.de)
	AMELINE (A.)		GRASSET (J.)
	HUGUIER (J.)	Clinique obstétr.	LEPAGE (F.)
	LEGER (L.)		MAYER (M.)
	OLIVIER (C.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)		RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)	Clinique ophtalm.	DESVIGNES (P.)
	ROUX (M.)		OFFRET (G.)
	VERNE (J.M.)	Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
Clinique médicale	HAGUENEAU (J.) Pr. s. ch.	Clinique pédiatrie et puériculture	LAPLANE (R.)
	BOUDIN (G.)		
	CONTE (M.)	Clinique psychiat.	BARUK (H.)
	DOMART (A.)		
	MILLIEZ (P.)	Clinique urologique	KUSS (R.)
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.	Path. Chir.	RUDLER (J.)
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr.à t.pers.		Pr.s.ch.

Secrétaire Général de la Faculté : M. LENA (J.)
Secrétaires : Mme BEURLAND (H.), Melle CHAINTREUIL (G.) Melle HURE (A.)
Conservateur chargé de la direction de la Bibliothèque : M. le Docteur HAHN (A)
Conservateurs : Melles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.M.)
Bibliothécaires : Mme CONTET (J.), Melles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon père

A ma famille

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Professeur de Cancérologie Médicale
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Officier de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le très grand honneur de me confier le sujet et d'accepter la Présidence de cette Thèse,

Qu'il trouve ici le témoignage de mon respect, de mon admiration et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Jacques CAEN

Chef de Laboratoire à la Faculté

Qui m'a guidé amicalement tout le long de ce travail et que je remercie très vivement.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

Monsieur le Professeur CADENAT

Monsieur le Professeur CHABROL

Monsieur le Professeur BAUMANN

Monsieur le Docteur MOUSSOIR

Monsieur le Docteur LANCE

Monsieur le Professeur TURPIN

Monsieur le Professeur KOURILSKY

Monsieur le Professeur DEGOS

Monsieur le Professeur MOLLARET

Monsieur le Professeur MAYER

Monsieur le Professeur ALAJOUANINE

Monsieur le Professeur HEUYER

A mon Maître

Monsieur le Professeur FUMERY

Médecin à l'Hôpital de Fontainebleau

Dans le service et sous la direction de qui j'ai eu la très profonde joie de faire mes premiers pas de médecin.

Qu'il trouve ici le témoignage de mon respect et de ma gratitude.

La DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE HEMORRAGIPARE CONGENITALE est une affection héréditaire qui s'inscrit dans le cadre des thrombopathies.

Cette maladie, dont l'expression clinique n'est ni spécifique ni même évocatrice, est définie par deux ordres de caractères essentiels, dont l'appréciation n'est possible qu'au laboratoire :

1.- Les anomalies de la taille et de la forme des plaquettes dont le nombre est soit normal, soit modérément abaissé ;

2.- Le trouble de la fonction thromboplastique des plaquettes, trouble reconnu initialement par le défaut d'utilisation de la prothrombine.

C'est donc le type même des maladies conçues et authentifiées grâce au moyen d'épreuves biologiques perfectionnées.

Isolée depuis peu de temps, la DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE HEMORRAGIPARE CONGENITALE laisse place encore à quelques incertitudes....

C'est que les techniques de laboratoires actuellement utilisées par les hématologistes dans ce domaine ne se peuvent raisonnablement prévaloir ni d'une simplicité, ni d'une précision totalement convaincantes : tout changement d'habitat, toute modification du milieu reste un traumatisme pour le thrombocyte. Quant à l'étude définitive de son rôle physiologique, elle exige, comme bien des chapîtres de la médecine, un bagage de connaissances biochimiques particulièrement complexes qui se situent souvent au-delà des frontières de notre savoir ....

C'est aussi que la rareté du matériel pathologique (moins de 20 observations ont été publiées jusqu'à ce jour dans la littérature mondiale) ne facilite guère le travail des chercheurs.

H I S T O R I Q U E

DECOUVERTE DES PLAQUETTES.

En 1847, ZIMMERMAN décrit dans le sang des vésicules capables de s'agglutiner en masses granuleuses. Ces images sont l'objet de descriptions purement morphologiques et bon nombre d'auteurs les considèrent comme de simples artéfacts. La labilité en effet, la relative anarchie structurale, le polymorphisme de ces corpuscules sont trop gênants pour qu'on leur ouvre sans réticence les portes du domaine histologique. En 1874 cependant, ils finissent par trouver grâce aux yeux d'OSLER qui les admet comme étant un troisième élément du sang.

En 1878, HAYEM en fait les précurseurs des hématies. C'est seulement en 1882, avec BIZZOZERO, que les plaquettes sanguines, appelées pour la première fois de ce nom, prennent place à côté des lignées rouge et blanche en tant qu'éléments cellulaires individualisés. Les deux auteurs, dont les opinions divergent formellement dans le domaine de l'histogénèse, tombent d'accord pour établir une corrélation entre plaquettes et coagulation sanguine, ou plutôt hémostase (clou plaquettaire de HAYEM).

La clinique, tout naturellement, s'intéresse alors aux thrombocytes....

NOTION DE THROMBOPENIE

C'est d'abord la diminution du nombre qui attire l'attention. KRAUSS, le premier, soupçonne le rôle de la chute des hématoblastes dans certains syndrômes hémorragiques à type de purpura. En réalité, ce sont surtout HAYEM (en 1895), puis LENOBLE, BENSAUDE et RIVET qui inaugurent vraiment cette pathologie des plaquettes. HAYEM note l'irrétractibilité du caillot et commence même à envisager un déficit aussi bien qualitatif que quantitatif.

Partant de la maladie que WERLHOF avait décrite en 1735 sous le nom de "morbus maculosus hemorragicus", FRANCK montre, en 1915, qu'il s'agit d'une diathèse permanente évoluant par poussée et il considère le déficit plaquettaire comme le seul responsable de tous les accidents hémorragiques et de tous les signes hématologiques : caillot irrétractile, temps de saignement allongé, fragilité capillaire augmentée. Il est le premier à parler de thrombopénie essentielle.

KAZNELSON, en 1916, suppose que le déficit plaquettaire tient à leur destruction exagérée dans la rate. Il propose le terme de "purpura thrombolytique splénogène". L'hypothèse est hasardeuse mais heureuse puisqu'elle est à l'origine d'une thérapeutique efficace de la maladie : la splénectomie.

Depuis un demi-siècle, on sait donc que le chiffre des plaquettes peut être modifié et que cette modification entraîne des conséquences pathologiques. Au laboratoire, le syndrôme hémogénique (WEILL) est reconnu à peu de frais qui associe fragilité capillaire, allongement du temps de saignement, irrétractibilité du caillot alors que la coagulation sanguine semble parfaitement normale. La numération des plaquettes, enfin, vient couronner ces recherches en montrant leur diminution et la relative interdépendance entre la gravité du syndrôme clinique et biologique et l'importance de la thrombopénie.

Mais un fait nouveau apparaît ....

NOTION DE THROMBOPATHIE

GLANZMAN, un pédiâtre suisse, est amené à étudier, en 1918, un syndrôme hémorragique qu'il découvre dans 9 familles. Cette affection, qui n'entre dans aucun des cadres physio-pathologiques connus, le frappe par le trouble profond de la rétraction du caillot alors que le chiffre des thrombocytes n'est pas modifié. Il envisage alors un trouble fonctionnel des plaquettes et appelle sa maladie : la "thrombasthénie hémorragique essentielle". Les épreuves de l'hémostase sont ici normales, seule la rétraction du caillot est pathologique. Cette atteinte isolée, jointe au caractère familial, définit la maladie. Dans les descriptions successives de GLANZMAN, l'aspect des plaquettes est variable, tantôt normal, tantôt pathologique (anisocytose avec formes géantes ou, au contraire, microcytose...). Le plus souvent, sur les lames, les plaquettes n'ont aucune tendance à s'agglutiner comme le font les plaquettes normales.

On a reproché à l'oeuvre de GLANZMAN son manque d'unité. Mais si l'ensemble de ses travaux ne témoigne pas d'une absolue rigueur de pensée, il n'en reste pas moins que la thrombasthénie est bel et bien isolée et que la notion de trouble qualitatif plaquettaire est démontrée. 1918 est une date importante dans l'histoire de la pathologie thrombocytaire.

Les choses n'en restent pas là puisque VON WILLEBRANDT, en 1926, publie 23 observations provenant de 3 familles des Iles Aland. Cette publication concerne une nouvelle diathèse hémorragique. Les hémorragies y ont parfois un caractère provoqué, les hémarthroses y sont fréquentes, l'élément familial s'impose à l'évidence. Tout ceci explique que VON WILLEBRANDT choisisse pour cette affection le nom de "pseudohémophilie héréditaire". Quoi qu'il en soit, la maladie en question est une diathèse hémorragique frappant les deux sexes où la seule anomalie constante de l'hémostase soit un allongement net du temps de saignement. MORAWITZ et JURGENS, en 1930, puis en 1935 avec VON WILLEBRANDT reprennent leur étude sur 35 nouveaux cas réunis au même endroit. Utilisant leur "thrombomètre capillaire", ils observent un retard important du temps de thrombose qui, à leurs yeux, ne peut dépendre que d'un trouble de l'agglutination des plaquettes. La maladie change alors de nom. Au terme de pseudohémophilie, ambigu, ils préfèrent celui de thrombopathie constitutionnelle. Celui-ci, lui-même un peu vague, ne reçoit pas la consécration de l'usage, puisque les hématologistes lui substituent le nom de maladie de WILLEBRANDT et JURGENS, honorant du même coup les che rcheurs sui se sont attachés à son étude.

En 1931, NAEGELI décrit de son côté une thrombopathie familiale très voisine de la thrombasthénie de GLANZMAN, la différence essentielle étant l'allongement absolument constant du temps de saignement.

Ainsi, après l'acquisition dela notion de thrombopénie, les connaissances des hématologistes s'enrichissaient-elles de la notion de thrombopathie illustrée non seulement par la thrombasthénie de GLANZMAN et la maladie de WILLEBRANDT et JURGENS, mais , encore , par la diacyclothrombopathie de REVOL (1945 et 1949 avec GUICHARD), la thrombocytopathie granulopénique de FONIO (1947), enfin, par la DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE HEMORRAGIPARE CONGENITALE, objet de cette thèse, maladie isolée et décrite pour la première fois par Jean BERNARD et J.P. SOULIER.

ANALYSE DES THESES CONSACREES A LA DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE CONGENITALE HEMORRAGIPARE

Deux thèses ont été, jusqu'ici, consacrées à la DYSTROPHIE THROMBOCYTAITE HEMORRAGIPARE CONGENITALE. Leur analyse sommaire permettra de juger du chemin parcouru en cette matière depuis 10 ans.

La première thèse date de 1953. Il s'agit d'un travail de VINCENT qui fait état des deux cas publiés à l'époque par Jean BERNARD et ses collaborateurs (1er cas, observation princeps, 1948, Jean BERNARD et J.P. SOULIER - 2ème cas, 1952, DEBRE, Jean BERNARD , J.P. SOULIER, S. BUHOT, J.E. BEAUMONT et LACRUE) et mentionne une 3ème observation de HIRSCH, DAMESHEK et FAVRE-GILLY.

L'étude hématologique de ces cas comporte évidemment tous les tests, épreuves et dosages couramment utilisés, mais est complétée par l'apport, à vrai dire indispensable, de 3 techniques récentes :

1.- Le test de résistance à l'héparine qui sensibilise l'épreuve du temps de coagulation ;

2.- L'épreuve de la consommation de la prothrombine, technique qui a fait l'objet d'une publication de J.P. SOULIER en 1948 ;

3.- L'étude de la fonction thromboplastique des plaquettes par essais de correction croisée entre plasma et plaquettes.

Au point de vue génétique, il est impossible, à ce moment, de se livrer au moindre calcul, si bien qu'en définitive, les conclusions de la thèse de VINCENT sont les suivantes :

1.- Dans le cadre des thrombopathies, on isole la DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE HEMORRAGIPARE CONGENITALE ;

2.- Cette affection se présente comme une maladie congénitale quelquefois familiale. Le type de l'éhrédité est non précisé. Il est vraisemblablement récessif ;

3.- Les principaux caractères cliniques sont les hémorragies cutanées et muqueuses précoces et graves ;

4.- Les principaux caractères hématologiques sont :

- coagulation normale,
- temps de saignement très allongé,
- nombre des plaquettes normal ou subnormal,
- plaquettes dysmorphiques,
- rétraction du caillot normale,
- défaut de la consommation de prothrombine,
- diminution de la tolérance à l'héparine.

5.- L'étude de la fonction thromboplastique des plaquettes permet de confirmer le rôle fondamental des plaquettes à l'origine des désordres observés ;

6.- Nosologie et indications thérapeutiques sont discutées.

La deuxième thèse, soutenue en 1956 par Madame AUTHIER-WARIN, rappelle les observations connues et s'enrichit d'une quatrième observation inédite.

Ce travail apporte une description du test de thromboplastinoformation de BIGGS et DOUGLAS, mentionne les résultats de son application à la DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE HEMORRAGIPARE CONGENITALE, conclut à l'identité entre les cas précédents et la nouvelle observation, mais ne tire, sur le plan biologique, aucune déduction nouvelle. Dans le domaine génétique au contraire, un progrès est accompli puisqu'il a été possible d'effectuer un calcul permettant de conclure à la transmission récessive de la maladie, conclusion qui semble définitive.

TECHNIQUE ET MATERIEL D'ETUDE

Les cas nouveaux n'ont pas plus afflué entre 1956 et 1959 qu'ils ne l'avaient fait entre 1953 et 1956. Evidemment, nous disposons de 7 observations familiales qui permettent de faire état de 12 cas. Mais pour n'avoir pas à comparer les résultats donnés par des laboratoires différents, nous avons décidé de nous limiter aux cas recueillis par le Professeur Jean BERNARD et ses collaborateurs.

C'est l'approfondissement même du contenu des observations, ce sont les comparaisons faites récemment entre DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE et autres thrombopathies, ce sont les prospectives d'ordre plus général ouvertes par ces travaux qui justifient la thèse présente et lui donnent quelque intérêt.

METHODES

Résistance capillaire (test à la ventouse de LAVOLLAY).

Temps de saignement (méthode de DUKE).

Temps de coagulation (méthode de LEE et WHITE).

Rétraction du caillot en tubes calibrés maintenus à 37° au bain-marie et préalablement rincés au sérum physiologique.

Etude morphologique des plaquettes (d'une part en cellule et après coloration, d'autre part, au microscope électronique et en contraste de phase).

Temps de recalcification du plasma recalcifié (HOWELL).

Test de tolérance à l'héparine (SOULIER et LE BOLLOC'H).

Consommation de prothrombine sur le sang veineux 4 heures après le prélèvement d'après la technique de SOULIER, modifiée par J.L. BEAUMONT.

Prothrombine résiduelle du sérum (technique d'OWREN).

Activité plaquettaire du sérum (O'BRIEN).

Le test de thromboplastinoformation de BIGGS et DOUGLAS a bénéficié de quelques modifications qui en simplifient l'exécution, celle-ci pouvant être confiée à une seule personne :

Le substrat est du plasma déplaquettisé par centrifugation pendant 5 minutes à 5.000 tours par minute.

A la minute 0, on met du plasma traité deux fois par SO4 Ba dilué au 1/5 et du sérum thromboplastiné, dilué au 1/10.

Après 30 secondes, on ajoute les plaquettes concentrées au tiers du volume du plasma initial.

Enfin, après 60 secondes, on ajoute du chlorure de calcium M/40 en quantités égales (ainsi est préparée la mixture).

On arrête le premier chronomètre et on fait démarrer le second. A 0,1 cm3 de calcium qui a été mis dans 4 tubes, on ajoute dans le premier tube, 1 à min. 46 au 2ème chronomètre, 0,1 cm3 de substrat et, à 2 min. exactement 0,1 cm3 de la mixture de thromboplastinoformation. A l'aide d'un nouveau chronomètre, on mesure le temps de coagulation qui est fonction de la thromboplastine endogène formée. On refait la même opération à 4 min., 6 min. et enfin à 8 min. et on établit la courbe de thromboplastinoformation globale, puis sélective, avec les plaquettes, le plasma ou le sérum du malade.

Pour l'action corrective mutuelle des plaquettes, les quantités sont les suivantes :

0,2 cm3 de plasma normal traité par SO4 Ba, dilué au 1/5.

0,2 cm3 de sérum thromboplastiné, dilué au 1/10.

0,1 cm3 de plaquettes à tester, concentrées dans du sérum physiologique au tiers de leur volume initial plasmatique.

0,1 cm3 de plaquettes "correctrices" (soit plaquettes normales, soit plaquettes d'autres thrombopathies, soit de thrombopénies, soit de la même maladie), diluées dans les mêmes proportions.

Enfin, pour le dosage de la sérotonine, les auteurs ont préféré à l'effet constricteur sur certaines artères (oreilles du lapin, patte postérieure de la grenouille), l'action sur le colon du rat atropinisé d'après une technique dérivée des travaux d'ESSPARMER et PAGE, qui fait l'objet d'un travail de D. QUIVY.

O B S E R V A T I O N S

OBSERVATION Nº 1

Yannick P..., garçon né à terme le 20.9.1947, pesant 3,700 kg.

A l'âge de 16 jours, épistaxis peu abondante des deux narines.

Petites hémorragies anales du 8 au 15 octobre 1947

Au mois de Février 1948, à l'âge de 5 mois, à la suite d'une égratignure, hémorragie du dos du nez, celle-ci dure 48 heures.

De Février à Mai 1948, ecchymoses fréquentes sur le tronc et les membres. A plusieurs reprises, présence de filets de sang dans les régurgitations et dans les selles.

EXAMEN CLINIQUE

Février 1948 : Enfant de 5 mois, eutrophique, soumis à un régime alimentaire normal (lait concentré, farine, légumes, fruits). On note une quinzaine d'ecchymoses sur le thorax, l'abdomen et les membres. En position déclive, de nombreuses pétéchies apparaissent sur le cou et la face.

Foie, rate, ganglions et poumons sont normaux ainsi que le squelette et la musculature.

EXAMENS HEMATOLOGIQUES

1.- 13.2.1948 :

Temps de coagulation : 12 minutes

Temps de saignement : on arrête l'épreuve après 30 minutes de saignement continu et abondant. Le saignement reprend une heure plus tard et se prolonge pendant 24 heures.

Signe du lacet : positif intense.

Numération sanguine et formule leucocytaire :

Hématies 4.912.000
Hémoglobine 95 % Valeur globulaire 0,97

Leucocytes 12.000	
Polynucléaires neutrophiles	39,5
Eosinophiles	1,5
Basophiles	1,5
Lymphocytes	40
Monocytes	8,5
Ombres de Gumprecht	9

Plaquettes 144.000 (méthode de PAGNIEZ et MOUZON).

Dès ce moment, on fut frappé par l'allure singulière, la dimension des plaquettes dont l' aspect rappelait celles de la leucémie myéloïde chronique.

L'apparition de nouveaux tests de l'hémostase (tolérance à l'héparine, correction croisée : test de BIGGS et DOUGLAS, activité plaquettaire du sérum, dosage de la sérotonine enfin) permirent d'affirmer ultérieurement que le trouble était bien plaquettaire.

2.- <u>25.4.1948</u> :

Temps de coagulation : 12 à 15 minutes.

Temps de saignement : arrêté après 15 minutes de saignement continu et abondant.

Résistance capillaire : 2 pétéchies avec une dépression de 10 cm. de Hg.

Rétraction du caillot : normale.

Taux de prothrombine : 100 %

Fibrinogène : 2,75 g.

Consommation de prothrombine : 11 sec. 5 pour un témoin supérieur à 1 min.

Plaquettes : 180.000 avec un taux important de formes anormales (75 %).

ENQUETE FAMILIALE

Ascendants : rien d'anormal n'est signalé.

Les parents sont consanguins : cousins issus de germains.

Janine P.... soeur aînée de l'enfant, née le 24.11.1944, décédée en Juin 1947, d'une maladie hémorragique dont voici l'histoire :

A 8 mois, épistaxis et gingivorragies,

A 1 an, ecchymoses nombreuses spontanées ou provoquées par des traumatismes minimes,

A 22 mois, épistaxis gravissime accompagné d'un purpura ecchymotique du tronc et des membres. Température à 39°. Pâleur extrême. Foie, rate et ganglions sont normaux.

Un examen hématologique sommaire montre :
160.000 hématies - 13.000 leucocytes avec 68 polynucléaires neutrophiles pour 32 lymphocytes.

Temps de coagulation : 10 minutes.

Temps de saignement arrêté après 35 minutes.

Les plaquettes n'ont pas été comptées.

L'enfant, alors âgée de 32 mois, meurt avant qu'une transfusion ne soit mise en place.

L'étude de la seule lame qu'il fut possible de se procurer permit d'établir de façon formelle qu'il s'agissait bien de la même affection (plaquettes géantes, dysmorphiques).

Yannick P.... , actuellement âgée de 11 ans, a été revu à maintes reprises depuis 1948. Les signes cliniques de sa maladie restent ceux d'un large purpura ecchymotique et pétéchial, accompagné de quelques hématuries de faible importance, de nombreuses épistaxis nécessitant des tamponnements et même des transfusions. Quant aux signes biologiques, ils sont constants. En 1956, par exemple :

Temps de saignement toujours supérieur à 15 minutes.

Rétraction du caillot , normale en 3 heures.

Plaquettes : 115.000/mm3.

Consommation de prothrombine très perturbée : 5 secondes.

Test de BIGGS et DOUGLAS plaquettaire très anormal.

Dosage de sérotonine du sérum très bas.

Activité plaquettaire sérique (test d'O'BRIEN) réduite.

OBSERVATION № 2

Roland B.... garçon né le 9.8.1945.

A 8 mois, survient un melaena abondant que n'annonce aucun prodrôme.

En 1948, débutent des épistaxis récidivantes qui vont se renouveler pendant longtemps, difficilement coercibles, durant souvent plusieurs heures.

Entre 1948 et 1951, accidents hémorragiques fréquents et variés : épistaxis, hématémèse, melaena, ecchymoses, gingivorragies...

En Mai 1951, lors de nouvelles hémorragies, l'enfant est hospitalisé à Troyes, on note les résultats suivants :

- temps de coagulation normal
- temps de saignement supérieur à 25 minutes
- plaquettes : plus de 100.000 mais avec une forte proportion de formes géantes, anormales.
- tous les traitements hémostatiqies essayés restent sans effet (vitamine K, extraits de plaquettes, sérum humain) puisque de nouvelles et abondantes épistaxis se renouvellent.

Le 10.1.1952, l'enfant est hospitalisé aux Enfants-Malades dans le service du Professeur DEBRE.

EXAMEN CLINIQUE

Garçon de 6 ans, pâle, apyrétique, non amaigri. Nombreuses ecchymoses sur le tronc et les membres.

Foie, rate et ganglions sont normaux.

Par ailleurs, rien d'anormal n'est à signaler.

EXAMENS HEMATOLOGIQUES

1.- 10.1.1952

Temps de coagulation : 7 et 11 minutes.

Temps de saignement : supérieur à 15 minutes.

Résistance capillaire : normale pour une dépression de 25 cm. de Hg.

Signe du lacet négatif.

Taux de prothrombine : 100 %.

Consommation de prothrombine sur sang veineux : 9 sec.

Rétraction du caillot : totale en 3 heures à 37°.

Numération sanguine et formule leucocytaire :

Hématies 3,920,000
Hémoglobine 58 % Valeur globulaire 0,73

Leucocytes 6,400	
Polynucléaires neutrophiles	56
Eosinophiles	6
Basophiles	1
Lymphocytes	28
Monocytes	9

Plaquettes 134,000 d'aspect normal.

Ponction médullaire : présence de mégacaryocytes adultes à noyau polybés et protoplasme acidophile finement granuleux ne contenant pas de formations plaquettaires. 300 à 500 mégacaryocytes par million de cellules nucléées.

2.- Examens répétés les 12.1.1952 et 15.2.1952 : montrant un nombre de thrombocytes qui oscille entre 100.000 et 160.000 avec persistance des anomalies morphologiques.

La consommation de prothrombine sur le sang veineux est toujours très diminuée,

La tolérance à l'héparine, in vitro, est diminuée à 3 reprises : témoin entre 10 et 14 minutes. Malade entre 30 à 40 minutes.

La rétraction du caillot et la résistance capillaire sont toujours normales.

Une seule fois, le temps de saignement est trouvé normal, à 3 minutes. S'agissait-il d'une modification spontanée ou est-ce l'effet d'un traitement cortisonique ?

Pendant l'hospitalisation, plusieurs épistaxis se déclenchent qui sont arrêtées sans trop de difficulté.

ENQUETE FAMILIALE

Les parents sont normaux, mais consanguins (cousins au 7ème degré). Ils ont eu 7 enfants. Le malade est le 6ème.

Un de ses frères est mongolien. Une soeur a des règles très abondantes. Les autres frères et soeurs sont normaux.

EVOLUTION

L'enfant a d'abord été revu en mars et avril 1952. Les deux fois, le temps de saignement a été supérieur à 10 minutes.

Depuis lors, le malade a dû faire de nombreux séjours à l'hôpital à la suite d'accidents hémorragiques abondants. Il a eu à subir de très fréquentes transfusions.

Les troubles biologiques sont inchangés.

OBSERVATION № 3

Nicole G...., jeune fille née en 1942.

A quelques semaines, apparition d'ecchymoses spontanées qui ne sont tout d'abord pas reconnues comme telles et qui posent un problème médico-légal.

Dès le plus jeune âge, épistaxis fréquentes de l'une et de l'autre narine. Les traitements O.R.L. locaux ne parviennent pas à les supprimer. Gingivorragies et ecchymoses fréquentes et abondantes.

Depuis sa puberté, la jeune fille souffre de ménorragies et de métrorragies suffisamment abondantes pour mettre ses jours en danger et justifier de nombreuses transfusions.

EXAMEN CLINIQUE

Novembre 1956. Jeune couverte d'ecchymoses et présentant une importante hémorragie cataméniale absolument incoercible malgré des tamponnements locaux et des transfusions.

L'examen clinique est absolument négatif.

EXAMENS HEMATOLOGIQUES

Au cours de l'année 1956, trois bilans hématologiques ont été faits. Nous en rapportons les résultats dans le tableau suivant :

	25 Nov. 1955	Avril 1956	15 Nov. 1956
G. rouges	1.710.000	3.800.000	4.000.000
G. Blancs	10.800	10.000	6.800
Plaquettes	110.000	140.000	115.000
Aspect dysmorphique	70 %	60 %	70 %
T. de saignement	15 minutes	8 minutes	15 minutes
R. capillaire	10cm. de Hg	15cm. de Hg	10cm. de Hg
R. du caillot	normale	normale	normale
Temps de QUICK	100 %	100 %	100 %
Tolérance à l'héparine	16' 30"/12' 30"	15'/12'	21' 30"/11'
Consomm. de prothrombine	12 sec.(N= 2 min)	18 sec.	12 sec.
Test de thromboplastinoformation	A la 10° min. d'incubation, coagulation à 23 "" pour un témoin à 11" (plaquettes)		A la 6° min/ Témoin 9,8 s. Total G 43 " Plaquet.37 " Sérum C. 9,6 " Plasma Cl0,2 "
Activité plaquettaire sérique			Diminuée (34 sec. à la 10° min. pour un témoin à 55 sec. à 6 min)
Dosage de la sérotonine du sérum			0,0003 gamma/cm3
Myélogramme	22 mégacaryocytes pour 10.000 éléments		

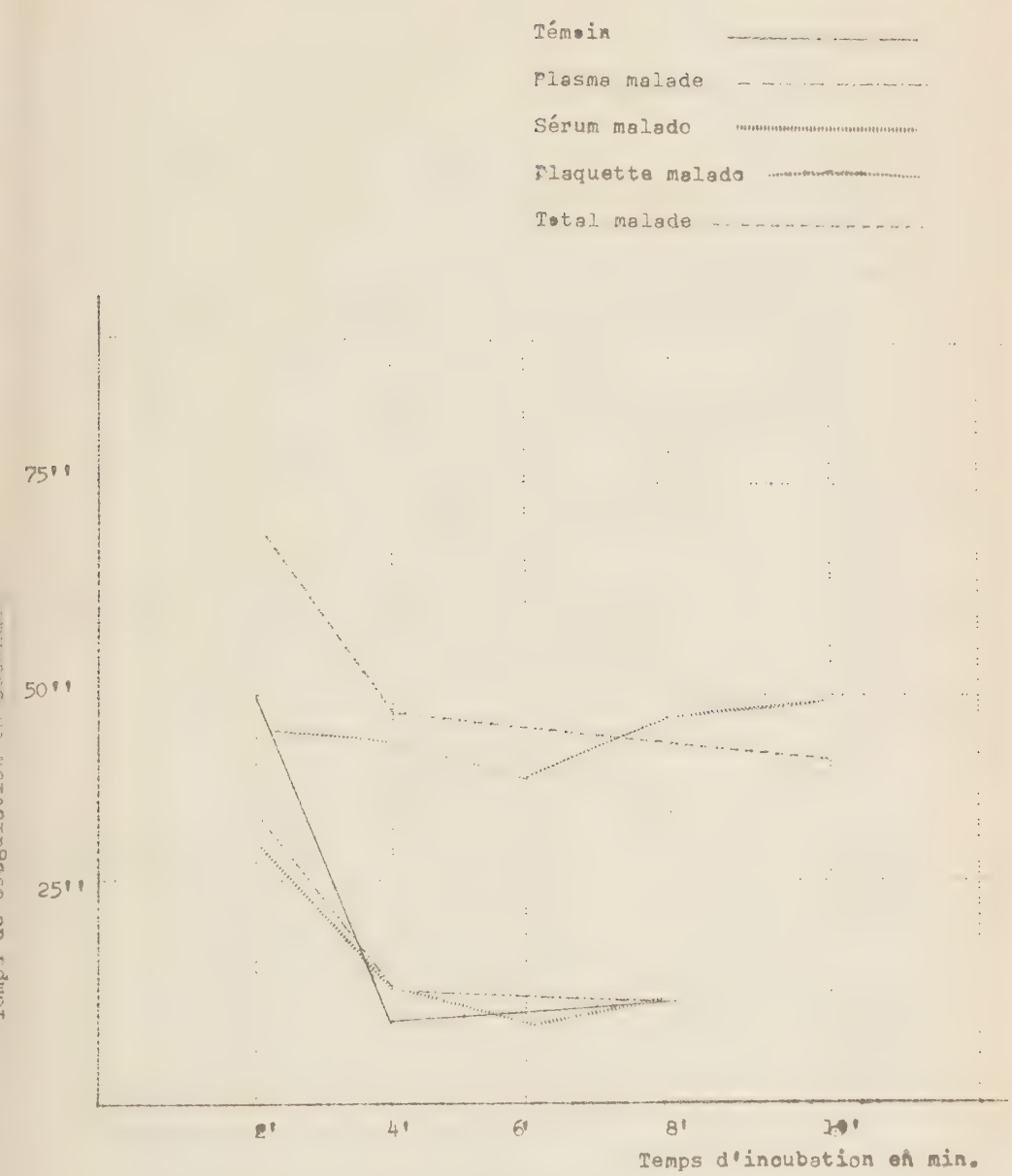
ENQUETE FAMILIALE

Les parents sont en bonne santé. Ils ont eu en tout 7 enfants. Le jeune malade dont nous étudions le cas est le 6ème.

Une soeur et un frère nés antérieurement ont présenté des accidents hémorragiques nombreux dès les premiers jours de leur vie. Ils sont morts l'un et l'autre à l'âge de 4 ans d'hémorragies incoercibles (hématémèses). Aucune preuve biologique ne permet d'affirmer qu'il s'agit de la même affection.

EVOLUTION

Nicole C..., actuellement âgée de 16 ans, a été souvent revue. On a pu constater la permanence des troubles biologiques décelés dès le premier examen. Quant aux accidents cliniques, ils ne se sont pas départis de leur caractère dramatique, constituant un danger vital permanent, de telle sorte que l'on a été obligé de pratiquer successivement une castration biologique et radiothérapique.



C
COURBE DE THROMBOPLASTINOFORMATION

Malade N° 3, Nicole G.....

OBSERVATION N° 4

Jacqueline G...., fillette née en 1944.

A la clinique d'accouchement même survient une hémorragie sous-narinaire très sévère après excoriation par l'ongle de l'enfant.

Pendant toute l'enfance, les hémorragies se succèdent, très fréquentes, gingivorragies, ecchymoses spontanées, purpura des membres et surtout épistaxis nécessitant, à plusieurs reprises, des transfusions.

Les parents, sont très itinérants. Et, au hasard des escales et des examens on parle de maladie de WILLEBRAND, d'hémophilie (!) et d'hémogénie.

EXAMEN CLINIQUE

Octobre 1956 : Ecchymoses nombreuses à des endroits inhabituels : dos et abdomen. Pétéchies et épistaxis.

Par ailleurs, rien de particulier n'est à signaler.

EXAMENS HEMATOLOGIQUES

1.- 20.10.1956 :

Globules rouges	4.600.000
Globules blancs	6.600
Plaquettes	150.000 avec 60 % de formes géantes
Temps de saignement	3 min. 30 sec.
Résistance capillaire	15 cm. de Hg.
Rétraction du caillot	: normale
Consommation de prothrombine	: 12 sec.

2.- 27.10.1956 :

Plaquettes 135.000

Temps de saignement 15 min.

Résistance capillaire 15 cm. de Hg.

Rétraction du caillot : normale

Consommation de prothrombine : 14 sec.

Test de Thromboplastinoformation (plaquettes) : anormal

Activité plaquettaire du sérum : retardée.

ETUDE GENETIQUE

Un certain nombre de constatations s'imposent ici :

1.- Les ascendants des malades, parents, grands-parents, oncles et tantes sont toujours indemnes de la tare ainsi que les cousins.

2.- Les parents sont, le plus souvent, consanguins : dans 3 familles sur 4, ils sont apparentés alors que le taux de consanguinité dans la population française est inférieur à 1 %.

3.- Dans 2 familles (observations n° 1 et n° 3), plusieurs individus d'une même fratrie sont touchés.

4.- Les deux sexes, enfin, sont également frappés : ici, 4 garçons et 3 filles.

Les trois premières constatations orientent vers l'hypothèse d'une transmission récessive de la maladie, puisque chacune d'elles constitue précisément un des critères permettant de reconnaître les affections liées à la transmission d'un gène récessif, savoir :

a.- Parents phénotypiquement normaux.

b.- Importante proportion de mariages consanguins dans les ascendants.

c.- Possibilité de cas pathologiques identiques dans la fratrie.

d.- Les enfants du malade sont sains, mais ici aucun n'a d'enfant.

L'incidence de la maladie est-elle compatible avec l'hypothèse envisagée ?

Deux méthodes ont été utilisées pour cette recherche :

1.- LA METHODE DE BERNSTEIN :

Qui, dans les cas étudiés, laisse prévoir un chiffre théorique de 6,5 sujets tarés dans les fratries.

On en trouve en réalité 7 ce qui concorde d'une façon très satisfaisante. Voici, d'ailleurs, un tableau qui rassemble les résultats des calculs effectués :

Dimension de la Fratrie	Nombre de fratries étudiées	Nombre de tarés théor. attendus	Nombre de tarés observés
3	1	1,143	1
3	1	1,297	2
7	2	2,020 x 2	2 x 2
TOTAL.....	4	6,480	7

LA "SIB METHOD" de WEINBERG :

ou méthode des germains est fondée sur le fait que trop d'enfants phénotypiquement normaux échappent au recensement ou, si l'on préfère exprimer les choses d'une autre façon, sur le fait que trop d'enfants tarés sont recensés... On élimine cette cause d'erreur en calculant parmi les frères, soeurs et germains de chaque enfant taré, la proportion de trois normaux pour un taré (LAMY, Génétique médicale).

Dans les cas des fratries étudiées ici, nous trouvons une proportion de 7 sujets tarés pour 12 normaux. Avec la correction apportée par la "sib method", la proportion est de 31 tarés pour 100 normaux, chiffre proche des 25 % théoriquement attendus dans l'hypothèse récessive.

Dès lors, il est bien entendu que le gène pathologique n'est pas véhiculé par un chromosome sexuel mais par un autosome puisque nous avons filles et garçons parmi nos malades.

Ainsi, malgré le petit nombre des familles étudiées, la génétique permet-elle de conclure de façon formelle en faveur de la transmission récessive autosomique de la DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE HEMORRAGIPARE CONGENITALE.

Ces constatations précises témoignent en faveur de l'autonomie de la maladie. Elles s'opposent aux résultats souvent discordants des enquêtes comparables menées à propos de chacune des autres thrombopathies. La maladie a été observée en France, aux Etats-Unis, en Autriche, dans les groupes humains divers.

ETUDE CLINIQUE

L'histoire clinique est simple, le début précoce est habituel : premiers mois de la vie, parfois même premiers jours.

Les hémorragies constituent les seules manifestations cliniques de l'affection. Il s'agit d'ecchymoses, de pétéchies, d'épistaxis, de gingivorragies, d'hémorragies externes, voire de ménométrorragies, d'hémorragies intestinales enfin (hématémèses).

Le foie, la rate, les ganglions sont normaux.

L'évolution permet de distinguer :

1.- Les formes FATALES : l'abondance et la répétition des hémorragies entraînent la mort, Ces formes ont été observées en milieu rural, chez des enfants dans la diathèse n'avait pas été exactement reconnue et pas toujours traitée avec une rapidité et une vigueur suffisantes (transfusions).

2.- Les formes GRAVES : avec hémorragies abondantes, fréquentes, mal compensées par les transfusions. La gravité paraît s'atténuer un peu avec les années.

3.- Les formes MOYENNES ou LEGERES : capables pourtant de donner parfois quelques inquiétudes.

Il n'a jamais été observé de formes latentes.

ETUDE BIOLOGIQUE

- LA COAGULATION SANGUINE
- LES PLAQUETTES
- LES FONCTIONS PLAQUETTAIRES

LES ELEMENTS NEGATIFS DE L'ENQUETE HEMATOLOGIQUE

Nous mentionnons, pour mémoire, les éléments négatifs de l'enquête biologique tels que les résumés des observations nous les ont apportés :

Globules rouges et globules blancs, en dehors des accidents hémorragiques, sont en nombre normal. L'équilibre de la formule leucocytaire est normal.

Le temps de coagulation, mesuré par la technique de LEE et WHITE, est normal.

Le taux de prothrombine est normal, ainsi que le taux du fibrinogène.

La rétraction du caillot, l'agglutinabilité et l'adhésivité des plaquettes sont toujours normales.

La résistance capillaire est, le plus souvent, normale.

Le myélogramme, enfin, est normal.

LES PLAQUETTES

A DYSMORPHIE PLAQUETTAIRE.

La dysmorphie plaquettaire est évidente, les plaquettes sont de taille et forme anormales. La plupart sont des mégathrombocytes allant de 4 à 20 microns. Certaines d'entre elles peuvent, au premier abord, être prises pour des lymphocytes . Cet aspect pseudo-lymphocytaire, qui avait frappé Jean BERNARD et J.P. SOULIER en 1948, a été observé par BRAUNSTEINER dans ses 3 cas. Etalées, ces plaquettes atteignent 20 à 30 microns.

Leur forme aussi est assez particulière, surtout pour les éléments les plus grands. Le chronomètre est ramassé au centre. Il est très dense et régulièrement limité, simulant l'aspect d'un noyau. L'hyalomère, en partie hyalin, est transparent et semble limité parfois par une membrane, comme une plaquette d'oie.D'autres éléments ont un chronomètre plus diffus avec des grains séparés et,là encore, un hyalomère très volumineux.

La signification de ces altérations morphologiques des plaquettes mérite d'être discutée. On sait bien la fragilité des plaquettes normales et la fréquence des changements artificiels. Mais les altérations thrombocytaires découvertes chez nos malades paraissent valables pour les raisons suivantes :

1.- Le taux des éléments altérés est très élevé puisqu'il se situe entre 60 et 95 %

2.- L'altération thrombocytaire est constante au cours de l'évolution.

3.- Les lésions plaquettaires sont identiques chez tous les malades (cas de Jean BERNARD, cas de HIRSCH, DAMESHEK, FAVRE-CILLY, cas de BRAUNSTEINER).

4.- Les anomalies sont constantes quelle que soit la technique d'étude employée.

NOMBRE DES PLAQUETTES.

Dans nos 4 observations, le chiffre moyen des plaquettes se situe aux alentours de 125.000. On n'en a jamais compté moins de 110.000, mais jamais plus de 150.000

Il y a donc, dans la DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE HEMORRAGIPARE CONGENITALE, à côté d'une dysmorphie plaquettaire évidente, une indéniable, quoique discrète, thrombopénie.

Certes, l'expérience montre que le sang d'un sujet normal peut être relativement appauvri en thrombocytes (taux comparables à ceux qu'on trouve habituellement dans la DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE HEMORRAGIPARE CONGENITALE) sans qu'il en résulte le moindre inconvénient. Il est, en effet, nécessaire que le chiffre des plaquettes soit nettement inférieur à 100.000 pour occasionner les accidents cliniques et les anomalies biologiques groupés sous le nom de "syndrôme hémogénique". Or, celui-ci ne rappelle guère le syndrôme biologique de la DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE HEMORRAGIPARE CONGENITALE.

Par ailleurs, un certain nombre de plaquettes sont ici volumineuses. Le taux des formes anormales est important puisqu'il varie entre 60 et 95 %. Il en résulte que la masse totale des plaquettes en circulation chez nos malades est proche, sinon égale, de la masse totale des plaquettes d'un individu sain.(Il en va tout autrement dans la thrombopénie essentielle). Une question se pose : chez le sujet normal, le jeu des fonctions hémostatiques intervient-il sur le volume plaquettaire global ou sur le chiffre ? La première hypothèse s'adapte évidemment mieux aux réalités biologiques. On ne saurait en effet concevoir actuellement une régulation physiologique qui s'exerce par énumération et on l'imagine plutôt sensible à un certain potentiel fonctionnel. Ce mécanisme est vraisemblable et l'on peut admettre qu'il n'est l'objet d'aucune perturbation dans la DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE HEMORRAGIPARE CONGENITALE.

En conclusion :

Dans le domaine abstrait des nombres , la maladie étudiée comporte une légère thrombopénie mais ce trouble n'est pas significatif. Nous pourrons confirmer tout à l'heure que le déficit plaquettaire est bien fonctionnel.

LE COMPORTEMENT DES PLAQUETTES.

BESSIS et TABUIS ont apporté à la connaissance des plaquettes l'appoint des techniques microcinématographiques modernes. L'analyse de films en contraste de phase a permis d'étudier l'aspect dynamique de ces cellules à l'état normal et pathologique. La méthode a été appliquée à la DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE HEMORRAGIPARE CONGENITALE.

Les plaquettes normales.

Dans la circulation, les plaquettes ont vraisemblablement une forme discoïdale, mais dès qu'elles sont placées entre lame et lamelle, elles prennent un aspect étoilé (forme dendritique)... "Du protoplasme plaquettaire naissent, en quelques minutes, des pro-"longements de longueur croissante, qui atteignent généralement 3 à "15 microns. Leur base est large, leur extrémité effilée... Lorsque "l'un des prolongements dendritiques rencontre le verre de la lame "ou une autre surface (dont la nature d'ailleurs a une grande importance) "il y adhère, s'élargit, puis d'autres dendrites se fixent pour arriver "finalement à la forme "plaquette étoilée". Celle-ci est alors complè-"tement adhérente à son support, ne présente pas deprolongement dendri-"tique et prend un aspect général arrondi ou ovalaire, véliforme, clair "sauf en son centre où se groupent toutes les granulations.... "Les formes étalées sont réversibles et ne doivent pas être considérées "comme dégénératives mais comme un aspect fonctionnel.... La micro-"cinématographie montre que le voile d'étalement, du moins dans sa partie "périphérique, est animé d'élégantes ondulations."

Les plaquettes dans la DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE :

Ici, un grand nombre de plaquettes ont une apparence et un comportement normaux, mais une importante proportion de plaquettes sont franchement anormales, soit que les granulations ne se contennent pas au centre mais envahissent toute la plaquette, soit que leurs mouvements soient désordonnés comme dans le cas où la cellule est dans un état préagonique. Elles présentent alors des expansions bulleuses, ne s'étalant pas sur la lame et n'aboutissant pas au stade "véliforme".

Peut-on transposer ces données dans la pratique ?

Chez le sujet normal, à l'occasion d'une hémorragie traumatique, la brèche vasculaire est d'abord diminuée par le jeu des phénomènes vaso-constricteurs, puis elle est obturée par les plaquettes

qui s'agglutinent en amas au contact des tissus lésés. Mais les plaquettes ne font pas que s'agglutiner. Leur étude dynamique montre qu'elles s'étalent sur les surfaces et cherchent à y adhérer. Elles tendent ainsi à former un syncytium. L'agglutinabilité est donc une chose, l'adhérence aux parois vasculaires en est une autre. C'est la conjonction de ces deux phénomènes qui conditionne la qualité du clou hémostatique. Or, tout laisse à penser que dans la DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE HEMORRAGIPARE CONGENITALE, les plaquettes, ou tout au moins une importante fraction d'entre elles, sont incapables d'assurer l'hémostase parce que ne s'étalant et n'adhérant aux parois vasculaires que de façon grossière et incomplète, d'autant que celles-ci sont elles-mêmes incapables de répondre normalement aux "sollicitations" des plaquettes, tant il est que les qualités hémostatiques des endothéliums dépendent, en grande partie, de l'intégrité des fonctions plaquettaires.

LES MEGACARYOCYTES.

Les mégacaryocytes médullaires sont en nombre normal, leur aspect n'est pas modifié.

LES FONCTIONS PLAQUETTAIRES

FONCTIONS THROMBOPLASTIQUES.

Le trouble de la (ou des) fonction thromboplastique est constant et fondamental.

Si la durée de la coagulation est normale, le temps de HOWELL est en moyenne allongé, de l'ordre de 4, 8 minutes pour un témoin à 2,2 minutes. Le test de tolérance à l'héparine in vitro montre, en présence de 1 unité d'héparine, des temps moyens à 25 minutes pour des témoins à 12 minutes. Surtout la consommation de prothrombine en 2 temps est notablement diminuée. Le tableau ci-dessous compare les résultats obtenus d'une part chez les malades thrombopathiques, d'autre part, chez des hémophiles et des thrombopéniques :

D.T.H.C.	Hémophiles	Thrombopéniques
5 secondes	5 secondes	8 secondes
7 "	5 "	15 "
6 "	6 "	18 "
10 "	7 "	24 "
8 "	12 "	11 "
17	8 "	15 "

CONSOMMATION DE PROTHROMBINE

Le temps de consommation de prothrombine est donc très court, généralement inférieur à 10 secondes. La responsabilité des plaquettes, le rôle que joue leur insuffisance à l'origine de ce trouble de l'utilisation de la prothrombine, ont été établis par plusieurs épreuves :

1.- Epreuve de corrections croisées plasma-plaquettes (Jean BERNARD, J.L. BEAUMONT et M. Cl. CHARREYRON).

Dans tous les cas, les plaquettes normales chauffées ont corrigé le trouble de recalcification du plasma des malades et le trouble de l'utilisation de la prothrombine mesuré à 30 minutes après recalcification.

Dans tous les cas, les plaquettes des malades se sont révélées incapables, dans les mêmes conditions, de corriger le trouble induit par un plasma normal rendu thrombopénique par centrifugation rapide et prolongée, tant sur le temps de recalcification du plasma que sur la consommation de prothrombine.

En outre, un plasma normal riche en plaquettes corrige le trouble des malades, ce qui permet de penser qu'il n'existe pas un anticoagulant antiplaquettaire. Les plaquettes normales incubant dans le sérum des malades 1, 2 et même 3 heures, selon la technique de BONNIN, ne perdent pas leurs fonctions prothromboplastiques pour corriger le plasma des malades. Le sérum des malades n'a donc pas d'action anticoagulante.

2.- Test de Thromboplastinoformation de BIGGS et DOUGLAS.

La thromboplastinoformation, lorsqu'on utilise le plasma ou le sérum des malades atteints de DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE HEMORRAGIPARE CONGENITALE est toujours normale. Par contre, la courbe de thromboplastinoformation est constamment anormale lorsqu'on utilise les plaquettes dystrophiques, ainsi qu'on peut le voir sur les courbes de thromboplastinoformation de la malade n° 3 (Nicole G....)

3.- Essais de correction du trouble de thromboplastinoformation par addition de diverses plaquettes.

Ces essais ont été faits à l'aide du test de BIGGS et DOUGLAS.

- Plaquettes des divers malades atteints de DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE entre elles : si on met dans la mixture d'incubation les plaquettes des divers malades entre elles, elles ne se corrigent pas mutuellement.
- Plaquettes de DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE et plaquettes de thrombopénie : les plaquettes issues de malades atteints de DYSTROPHIE

THROMBOCYTAIRE ne corrigent pas non plus le trouble de thromboplastinoformation des plaquettes de malades thrombopéniques.

- Plaquettes de DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE et plaquettes de maladie de WILLEBRAND avec troubles de consommation de prothrombine : les plaquettes d'un cas de maladie de WILLEBRAND, avec trouble de consommation de prothrombine (lié au défaut de la thromboplastinoformation plaquettaire), ont été - au cours des diverses expériences effectuées - ajoutées à des plaquettes des différents malades atteints de DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE. La correction a, dans tous les cas, été obtenue.

Ces résultats plaident en faveur de la possibilité de l'existence de plusieurs facteurs prothromboplastiques plaquettaires.

Ainsi, dans les mêmes conditions de dilution , les plaquettes des diverses thrombopathies tantôt se corrigent, tantôt ne se corrigent pas. L'interprétation de ces résultats doit être prudente. Les différences notées tiennent peut-être à la technique assez grossière employée. Elles ne font peut-être que traduire les différences de degré de la même insuffisance prothromboplastique. Mais il est permis de supposer qu'elles témoignent de l'existence de troubles qualitativement différents qui conduisent à postuler l'existence de plusieurs facteurs prothromboplastiques plaquettaires.

- Epreuve de O'BRIEN (activité plaquettaire du sérum).

C'est la technique originale de O'BRIEN qui a été utilisée pour doser l'activité "plaquettaire du sérum" des malades.

Chez deux des quatre malades atteints de DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE (Nicole G... et Yannick P....), cette activité plaquettaire du sérum est plus retardée que diminuée.

La signification de ce test est encore discutée, sa spécificité n'est pas encore parfaitement établie.

LA RETRACTION DU CAILLOT.

Les auteurs, dans l'observation originale, avaient signalé que la rétraction du caillot était normale. Les observations ultérieures n'ont fait que confirmer ce point.

AGGLUTINATION, ADHESIVITE PLAQUETTAIRES.

L'agglutination des plaquettes sur lame, leur agglutination lorsqu'on recalcifie le plasma ou simplement quand on laisse une goutte de plasma entre lame et lamelle au microscope à contraste de phase sont toujours normales. Leur adhésivité au verre, selon la technique d'INCEMAN, et l'adhésivité à la laine de verre sont toujours normales.

RESISTANCE CAPILLAIRE.

La résistance capillaire est quelquefois diminuée, mais le plus souvent normale.

DOSAGES DE SEROTONINE.

Ces dosages ont été effectués par Mlle QUIVY, au laboratoire de Monsieur le Doyen BINET.

Le taux de sérotonine est constamment abaissé chez les malades atteints de DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE, ceci dans une proportion importante.

Au cours des hémophilies, des thrombopénies sévères, de la DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE HEMORRAGIPARE CONGENITALE, la sérotoninémie est souvent très basse.

Au contraire, des chiffres normaux ont été retrouvés dans la Thrombasthénie de GANNZMAN, de la maladie de WILLEBRAND, du syndrôme d'ALEXANDER et de discrètes thrombopénies même.

DOSAGES de la SEROTONINE

Témoins	moyenne 0,03 gammes/cm3	
DYSTROPHIE T.H.C.	0,0003	"
Thrombopénies sévères	0,0005	"
Hémophilie B	0,0004	"
Thrombasthénie	0,015	"
Willebrand	0,011	"
Alexander	0,035	"

Ainsi, et contrairement à l'opinion de divers auteurs, l'abaissement de la sérotonine n'est lié ni au trouble de l'agglutination des plaquettes, ni au trouble de la rétraction du caillot. C'est avec le trouble de la fonction thromboplastique qu'il s'accorde le mieux. SEEGERS, en employant d'autres méthodes, aboutit aux mêmes conclusions que Jean BERNARD, CAEN et QUIVY.

MPS DE SAIGNEMENT.

Le temps de saignement est pratiquement toujours allongé au-dessus de 15 minutes, où l'on arrête généralement la lecture. On l'a vu diminuer quelquefois, jamais spontanément, mais au cours de traitements discontinus par la cortisone et dans les quelques heures qui suivent une transfusion. Ces modifications provoquées par la thérapeutique sont inconstantes.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

La DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE HEMORRAGIPARE CONGENITALE doit être distinguée d'un certain nombre d'affections hémorragiques constitutionnelles.

MALADIES HEMORRAGIQUES NON THROMBOCYTAIRES.

L'hémophilie est toute différente de la maladie en question, aussi bien sur le plan clinique que biologique et génétique.

L'afibrinogénémie; elle non plus, ne peut pas être confondue.

Le syndrôme d'ALEXANDER associe un allongement du temps de saignement, une bonne rétraction du caillot et une mauvaise utilisation de la prothrombine. Ici, cependant, au contraire de ce qui se passe dans la DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE, le trouble n'est pas plaquettaire, mais plasmatique, lié à un déficit en facteur antihémophiliqus A. L'étude de la thromboplastinoformation et le dosage des facteurs antihémophiliques permettent de faire la distinction.

MALADIES HEMORRAGIQUES PAR INSUFFISANCE PLAQUETTAIRE.

1.- Les Thrombopénies chroniques idiopathiques.

Ces affections sont rarement familiales. Le chiffre des plaquettes est, en général, inférieur à 50.000 , très différent donc de celui qu'on trouve dans la DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE HEMORRAGIPARE CONGENITALE. Le trouble de soncommation de prothrombine est généralement en rapport avec la diminution même du nombre des plaquettes.

Quelquefois pourtant, au cours de l'évolution ou en phase de réparation plaquettaire, il existe un trouble de l'utilisation de la prothrombine plus important que ne le voudrait le nombre des plaquettes. En phase de réparation plaquettaire des thrombopénies aiguës, ou chroniques, après corticothérapie ou même splénectomie, on voit parfois apparaître des formes jeunes plaquettaires, quelquefois de grande taille et qui peuvent, morphologiquement, être comparées à celles de la DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE HEMORRAGIPARE CONGENITALE.

Mais les taux de cette anomalie sont au plus de l'ordre de 20 à 30 % et n'atteignent en tout cas pas ceux de la DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE.

2.- La Thrombasthénie de GLANZMAN.

Cette affection a la même allure clinique que la maladie étudiée mais elle en diffère par les points suivants :

- irrétractibilité du caillot,
- hypoagglutinabilité et hypoadhésivité des plaquettes,
- consommation de prothrombine normale,
- test de thromboplastinoformation normal.

La diacyclothrombopathie de REVOL, très différente aussi de la DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE doit être placée parmi les maladies fonctionnelles des plaquettes sans trouble de la consommation de prothrombine, au voisinage de la thrombasthénie de GLANZMAN.

3.- La maladie de VON VILLEBRAND.

On écarte aisément les formes qui s'expriment par un allongement du temps de saignement sans trouble de la consommation de prothrombine. Les formes associant allongement du temps de saignement, consommation dela prothrombine défectueuse et trouble de la thromboplastinoformation plaquettaire sont plus proches de la maladie que nous étudions mais en diffèrent par deux caractères importants :

- l'un morphologique : les plaquettes ne sont jamais dysmorphiques ;
- l'autre biologique : les épreuves croisées d'une part, le mélange à parties égales d'autre part, dans le test de génération de la thromboplastine des plaquettes des deux affections, montrent une correction complète, comme si ce n'était pas la même thromboplastine plaquettaire qui se trouve diminuée dans les deux cas.

Au sujet de cette correction, Jean BERNARD et CAEN proposent, comme nous l'avons vu, plusieurs interprétations. De toute façon, ces épreuves établissent une distinction entre la DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE et certaines observations classées comme maladie de WIDLEBRAND-JURGENS.

N O S O L O G I E

Thrombopathies

Maladies et Syndromes Thrombopathiques

Les maladies thrombopathiques congénitales durant toute la vie doivent être isolées des syndrômes thrombopathiques plus ou moins durables définis par une insuffisance fonctionnelle des plaquettes sans diminution de leur nombre apparaissant au cours d'affections diverses.

1.- On observe des états thrombopathiques au cours de l'évolution des thrombopénies idiopathiques, particulièrement lors de l'amélioration spontanée ou provoquée par différentes thérapeutiques. La persistance de plaquettes de grande taille va souvent de pair avec la persistance du trouble de consommation de prothrombine. La persistance de ce trouble témoigne de la mauvaise qualité des plaquettes et fait redouter une rechute.

A la période thrombopénique même, il n'existe pas de lien constant entre l'importance de l'abaissement du nombre des plaquettes et l'importance du trouble de la prothromboplastinoformation. Ainsi, pour un nombre de plaquettes de 50.000/mm3, le temps de consommation de prothrombine est généralement de 15 secondes, parfois de 7 secondes. En l'absence d'inhibiteur, ces chiffres bas permettent de supposer un trouble fonctionnel, un état thrombopathique associé à la thrombopénie. Un rapprochement peut, dans certains cas, être fait entre ce désordre fonctionnel et la présence d'un nombre particulièrement élevé de plaquettes géantes.

2.- Un syndrome d'insuffisance plaquettaire voisin de celui que nous avons décrit dans la DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE HEMORRAGIPARE CONGENITALE, existe souvent au cours des leucémies myéloïdes chroniques. Il explique une partie des accidents hémorragiques de cette affection et peut être la cause de la très grande sensibilité des plaquettes aux chimiothérapies employées dans cette maladie.

Le syndrôme se caractérise par des hémorragies cutanées et muqueuses, des plaquettes géantes et dysmorphiques (comme dans la DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE , mais en moins grand nombre, de l'ordre de 5 à 30 %), une rétraction du caillot, une adhésivité et une agglutinabilité des plaquettes normales, un temps de saignement modérément allongé, un trouble de l'utilisation de la prothrombine dû aux plaquettes, ainsi qu'il ressort du test de BIGGS.

THERAPEUTIQUE

La thérapeutique de la DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE HEMORRAGIPARE CONGENITALE est décevante car on ne connaît pas de traitement spécifique,

La splénectomie a été essayée sur un cas par HIRSCH et ses collaborateurs.... elle est inefficace. Cette intervention est particulièrement périlleuse dans cette diathèse. Elle est donc contre-indiquée.

Les traitements hémostatiques locaux tels que compression ou application de thrombine sont souvent utiles.

La cortisone ou ses dérivés modernes semblent capables d'atténuer parfois l'importance des saignements.

Les transfusions représentent la meilleure thérapeutique des périodes hémorragiques. On peut utiliser :

1.- les transfusions de sang frais,

2.- " " de sang riche en plaquettes,

3.- " injections de plaquettes lyophilisées,

4.- " transfusions de plaquettes.

Ces procédés sont parfois impuissants devant des accidents hémorragiques particulièrement sévères qui peuvent obliger à pratiquer une exsanguino-transfusion.

Il est difficile actuellement de prévoir quelle pourrait être la nature d'une éventuelle thérapeutique spécifique de l'affection. Médication substitutive ou médication correctrice du terrain ? Thérapeutique chimiothérapique, enzymatique, vitaminique ou hormonale ?

CONCLUSIONS ET RESUMÉ

Nos conclusions se veulent prudentes. L'étude des anomalies morphologiques et fonctionnelles des plaquettes est difficile. Les causes d'erreur sont nombreuses. Les méthodes d'exploration sont imparfaites.

LES FAITS QUI SEMBLENT ACQUIS.

1.- Parmi les diverses thrombopathies et syndrômes thrombopathiques, il convient d'isoler la DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE HEMORRAGIPARE CONGENITALE, observée pour la première fois en 1948 par Jean BERNARD et J.P. SOULIER.

2.- Cliniquement, les hémorragies cutanées et muqueuses résument toute la symptomatologie de l'affection.

3.- La maladie est congénitale. Elle touche indifféremment les deux sexes. Sa transmission s'effectue sur le mode récessif. Les malades sont donc homozygotes.

4.- La rétraction du caillot, l'adhésivité et l'agglutinabilité des plaquettes sont normales.

5.- Les anomalies morphologiques des plaquettes, l'allongement du temps de saignement, le trouble de la consommation de prothrombine, la diminution de la tolérance à l'héparine in vitro sont les principaux caractères biologiques de la maladie.

6.- Les épreuves de correction croisée plasma-plaquettes, le test de thromboplastinoformation de BIGGS et DOUGLAS, le test d'O'BRIEN établissent l'authenticité d'un trouble fonctionnel plaquettaire.

7.- Le taux de la sérotonine du sérum est très bas dans la maladie. C'est, comparativement aux autres thrombopathies, avec le trouble de la fonction thromboplastique des plaquettes que cette notion semble s'accorder le mieux.

S PROBLEMES EN SUSPENS.

1.- La morphologie et le nombre des mégacaryocytes sont normaux. Comment comprendre que ces cellules apparemment saines donnent naissance à des plaquettes visiblement pathologiques ? Quel est l'enchaînement des faits ? N'est-il pas légitime de soupçonner une viciation du comportement biologique intime des mégacaryocytes ?

2.- Les thrombopathies définies par un trouble de la thromboplastinoformation sont probablement de plusieurs sortes. Les essais de correction des plaquettes d'une thrombopathie par les plaquettes d'une autre thrombopathie permettent d'ébaucher cette séparation Les plaquettes des divers cas de DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE ne se corrigent pas entre elles, mais sont corrigées par les plaquettes de maladie de WILLEBRAND et JURGENS.(formes avec trouble de consommation de prothrombine dû aux plaquettes).

Ces expériences témoignent en faveur de l'existence de plusieurs facteurs prothromboplastiques plaquettaires dont l'un serait en défaut dans la DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE et l'autre dans la maladie de WILLEBRAND.

3.- On peut soupçonner, sans pouvoir l'affirmer, une relation entre l'absence ou le défaut du facteur prothromboplastique en cause dans la DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE et les anomalies de la forme des plaquettes.

La DYSTROPHIE THROMBOCYTAIRE HEMORRAGIPARE CONGENITALE est une anomalie rare, mais à voir les problèmes qu'elle soulève, il n'est pas interdit de penser que lorsque son contenu aura été épuisé, la physiologie plaquettaire toute entière s'en trouvera enrichie.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le RECTEUR de l'ACADEMIE de PARIS :

J. S A R R A I L H

Le DOYEN de la FACULTE de MEDECINE de PARIS,

L. B I N E T

Le PRESIDENT de la THESE,

J. B E R N A R D

BIBLIOGRAPHIE

ANDRE A.
Contribution à l'étude de la thrombasthénie.
Le SANG, 23, 1, 1952.

AUTHIER-WARIN
La Dystrophie thrombocytaire hémorragipare congénitale (à propos d'un nouveau cas).
Thèse Paris 1956.

BERNARD J. et SOULIER J.P.
Sur une nouvelle variété de dystorphie thrombocytaire hémorragipare congénitale.
Som. Hop. Paris, 24, 1948.

BERNARD J., BEAUMONT J.L., CHARREYRON H.
Etude de la fonction thromboplastique des plaquettes dans deux cas de dystrophie thrombocytaire hémorragipare congénitale.
Rev. d'Hématol. 8, 1, 1953.

BERNARD J., BUHOT S., BEAUMONT J.L. et LARRIEU M.J.
Sur deux types définis de thrombopathies non thrombopéniques non constitutionnelles.
Le SANG, 2, 1954.

BERNARD J.
La dystrophie thrombocytaire hémorragipare congénitale.
In Transfusion Sanguine et actualités hématologiques.
Masson 1954.

BERNARD J., BEAUMONT J.L., CAEN J.
Action de la cortisone, de l'A.C.T.H. et de la splénectomie dans les purpuras thrombopéniques.
Soc. d'Hématol. mai 1956

BERNARD J., CAEN J. et MAROTEAU P.
La dystrophie thrombocytaire hémorragipare congénitale.
Rev. d'Hématol. 12, 2, 1957.

BESSIS M.
Etude sur les cellules sanguines en contraste de phase et par la méthode de l'ombrage.
Rev. d'Hématol. 4, 2, 1949.

BESSIS M. et TABUIS J.
Aspect dynamique des plaquettes sanguines anormales et pathologiques. Analyse d'un film en contraste de phase.
Rev. d'Hématol. 10, 1955.

BIGGS R. et DOUGLAS A.S.
The thromboplastin generation test.
J. Clin. Path. 6, 1, 1953.

INCEMAN S.
La valeur clinique de l'agglutinabilité et de l'adhésivité des thrombocytes.
Le SANG , 27, 6, 1956

GUICHARD A. et REVOL L.
Diathèses hémorragiques à plaquettes rondes et isolées. Succès passager des oestrogènes de synthèse.
Le SANG, 20, 7, 1949.

LARRIEU M.J., CAEN J., MAROTEAU P. et BERNARD J.
Etude de 3 cas associant un allongement du temps de saignement à un déficit en facteur antihémophilique A.

LAMY M.
Précis de génétique médicale, Doin 1952.

MALLARME
L'hématologie au Laboratoire. 1956.

MAUPIN B.
Les plaquettes sanguines de l'homme.
Masson 1954.

REVOL L.
Diathèse hémorragique avec grosses anomalies morphologiques des plaquettes. Etude critique des divers syndromes hémogéniques.
Le SANG, 16, 3, 1944.

REVOL L.
Etude critique des diathèses hémorragiques d'origine plaquettaire. Les thrombocytopathies constitutionnelles.
Act. Hématol. 1950, 1ère série, Doin.

SOULIER J.L. et LARRIEU M.J.
Syndrome de Willebrand, Jürgens et thrombopathies.
Etude de 65 cas . Essai de classification.
Rev. d'Hématol. 9, 1, 1954.

VINCENT L.
Contribution à l'étude de la dystrophie thrombocytaire hémorragipare congénitale.
Thèse Paris 1953.

ZUCKER M.B. et BORELLI J.
Concentration of serotonin in serum of thrombocytopathia pseudo hemophilia and thrombocytosis.
Am. J. Clin. Path. 26, 1, 1956.